

福善美保骨錠 70毫克/5600國際單位

Fosamax Plus Tablets 70mg/5600 IU

衛部藥輸字 第 026136 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-12-23

1 性狀

1.1 有效成分及含量

FOSAMAX PLUS每錠含有效成分91.37毫克alendronate monosodium salt trihydrate，相當於70毫克的alendronic acid，另添加140微克colecalciferol，相當於5600國際單位之維生素D₃。

1.2 賦形劑

Microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, medium chain triglycerides, gelatin, croscarmellose sodium, sucrose, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, butylated hydroxytoluene, modified food starch, sodium aluminum silicate。

1.3 劑型

錠劑。

1.4 藥品外觀

白色至灰白色之微凸矩形錠劑，一面有“270”字樣、另一面有骨頭圖案。

2 適應症

停經婦女骨質疏鬆症之治療。

治療男性骨質疏鬆症，以增加骨密度。

說明：

FOSAMAX PLUS可用於停經後婦女骨質疏鬆症之治療以達到預防髖部及脊柱(椎骨壓迫性骨折)的骨折。

FOSAMAX PLUS可用於男性骨質疏鬆症之治療以預防骨折的發生。

目前尚未有樞紐性試驗證明本品可以降低男性骨折發生率。

3 用法及用量

3.1 用法用量

FOSAMAX PLUS必須於當天食用第一份食物、飲料或其他藥物至少半小時之前以一杯白開水一起伴服。其他飲料(包括礦泉水)、食物及一些藥物可能會降低alendronate之吸收(參見7. 交互作用)。

為了促使藥錠抵達胃部進而減少對食道部位刺激的可能性，FOSAMAX PLUS必須只能在早晨起床後以一整杯的白開水伴服，而且病人在服藥後至少維持上半身直立30分鐘，並一直到吃過當天第一份食物之後才可躺下。FOSAMAX PLUS不可在睡前或未起

床前服用。若沒有依照這些指示服用的話，將可能增加食道部位不良反應的危險性(參見5.1 警語/注意事項)。

建議劑量為每週一次，每次一錠70毫克/5600國際單位錠劑。

最佳的使用期間還未確定。使用雙磷酸鹽類治療的所有病人，基於療效及潛在風險的考量，應定期重新評估繼續治療的需要，特別是使用Fosamax Plus 五年以上的病人(參見8.2 臨床試驗經驗)。

如果來自飲食的鈣質攝取量不足時，病人應補充足夠之鈣質及/或維生素D(參見5.1 警語/注意事項)。醫師應考量來自於維生素補充劑及飲食之維生素D攝取量。依據每日建議攝取量400國際單位換算，FOSAMAX PLUS可提供相當於一週之維生素D攝取量。服用單一劑量的FOSAMAX PLUS 70毫克/5600國際單位、一週一次，可以補充七天其每天為800國際單位的維生素D。

對於年老者或患有輕度至中度腎臟功能不全的病人(creatinine排除率35-60 mL/min)不須調整劑量。FOSAMAX PLUS不建議使用於較嚴重腎功能不全之病人(creatinine排除率< 35 mL/min)，因尚缺乏這類病人之使用經驗。

4 禁忌

- 會延遲食道排空的食道不正常現象，如食道狹窄或弛緩不能。
- 無法站立或坐直至少30分鐘者。
- 對本產品中任何成分過敏者。
- 低血鈣症(參見5.1 警語/注意事項)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

Alendronate Sodium

如同其他含bisphosphonates的製劑一樣，FOSAMAX PLUS可能會造成上消化道黏膜的局部刺激。

服用alendronate的病人曾發生如食道炎、食道潰瘍及食道黏膜糜爛，極少伴隨食道狹窄或穿孔之食道方面的不良反應。在某些案例，這些症狀是嚴重且須住院治療。因此醫師必須注意病人是否出現可能是食道方面反應的病徵或症狀，而且須告知病人若發生吞嚥困難、嚥痛、後胸疼痛、新發生的心口灼熱或心口灼熱惡化，須停用FOSAMAX PLUS及就醫。

若病人服用FOSAMAX PLUS後躺下，或沒有伴服一整杯的白開水，或食道刺激的情況發生後仍繼續服用FOSAMAX PLUS，則產生嚴重食道方面不良反應的危險性會較大。因此，提供病人並讓病人了解完整的服藥準則是非常重要的(參見3. 用法及用量)。

雖然於alendronate之長期臨床試驗並未觀察到胃潰瘍及十二指腸潰瘍之發生率增加，然而有極少數(上市後的觀察)胃潰瘍及十二指腸潰瘍的案例報告，其中有些是嚴重且併有併發症。

因為alendronate有可能刺激上消化道黏膜及可能惡化潛在的消化道疾病，所以對於患有上消化道問題，如吞嚥困難、食道疾病(包括已知的巴瑞特氏食道症)、胃炎、十二指腸炎或潰瘍的病人，使用FOSAMAX PLUS時須特別注意。

為了促使FOSAMAX PLUS易抵達胃部，進而減少對食道部位刺激的可能性，應告知病人FOSAMAX PLUS需與一整杯的白開水伴服，且服藥後至少半個小時內不可躺下，並一直到吃過當天第一份食物之後才可躺下。病人不可咀嚼或吸吮錠劑，因為有可能會

引起口咽部位的潰瘍。須特別告知病人不可在睡前或起床前先服用FOSAMAX PLUS，且須告知病人若不遵守指示服藥，可能會增加發生消化道問題的危險性。須告知病人若產生食道方面的症狀時(如吞嚥困難或疼痛、後胸疼痛或新發生的心口灼熱，或心口灼熱惡化)，則須停止使用FOSAMAX PLUS並洽詢醫師。

牙科

已有病人服用bisphosphonates包含FOSAMAX發生顎骨壞死(ONJ)之報告。已知發生顎骨壞死的危險因子，包括侵入性牙科手術(例如：拔牙、植牙、骨骼手術)、癌症、伴隨的治療(如化學療法、放射治療、皮質類固醇治療、血管生成抑制劑治療)、不良的口腔衛生習慣、以及同時發生的疾病(如牙周病和/或其他先前有口腔疾病病史、貧血、凝血病變、感染及假牙裝配不當)及抽菸。顎骨壞死之風險會隨著用藥時間增加而提高。

對於需要進行侵入性牙科手術的病人，停用雙磷酸鹽類藥物治療可能可以降低顎骨壞死之風險。應由主治醫師及/或口腔外科醫師依臨床診斷主導對病人的處置計畫(management plan)，包括每個病人的個別的效益/風險評估。

使用雙磷酸鹽類藥物治療時發生顎骨壞死的病人應接受口腔外科醫生的治療照護。在這些病人中，過度的牙科手術可能會使症狀更加惡化。應以個別的效益/風險評估結果為基礎來判斷停止使用雙磷酸鹽類藥物治療。

服用bisphosphonates的病人曾發生骨骼、關節及/或肌肉疼痛，於上市後經驗中得知，這些症狀極少被判定為嚴重及/或失能(參見8.3 上市後經驗)，發生這些症狀的時間從開始治療後一天至數個月都有，大多數的病人都於停藥後症狀緩解，有些病人再次服用同一藥品或其他bisphosphonates製劑時症狀復發。

少數長期(通常在三年以上)以bisphosphonates治療的病人曾發生股骨轉子下、近端股骨幹和其他骨骼的低能量骨折。部份是發生於無明顯創傷或由輕微外力造成的壓力性骨折(其中部分為骨質不良性骨折)。有些病人在發生完全骨折之前數週到數月，在其受影響的部位有前驅性的疼痛症狀，通常與壓力性骨折的造影特徵有相關。使用雙磷酸鹽類藥品曾有非典型股骨骨折案例報告。病人使用此類藥品後，若感覺大腿或鼠蹊部疼痛，醫師應評估是否為壓力性股骨骨折。其中已通報的股骨骨折中大約有三分之一是雙側的；因此病人持續發生股骨幹壓力性骨折，應檢查對側股骨。這種情況的報告非常少，且並未以bisphosphonates治療的病人也曾發生類似臨床特徵的壓力性骨折。對於懷疑有壓力性骨折的病人應該加以評估，包括已知的原因和風險因素評估(例如，維生素D缺乏、吸收不良、糖皮質激素的使用、先前的壓力性骨折、下肢關節炎或骨折、激烈的或增強的運動、糖尿病、長期酗酒)，且接受適當的骨科治療。在評估期間根據個別利益/風險評估，有壓力性骨折的病人應考慮中斷bisphosphonate治療。

對於每星期服用一錠FOSAMAX PLUS的病人，應教導他們如果忘記服藥時，應該在他們想起來後的早晨服用一粒錠劑。在同一天內不可服用二粒錠劑，而且必須根據原先排定的日期，回復到每星期一次一錠的用法。

FOSAMAX PLUS不建議使用於creatinine排除率小於35 mL/min的病人(或血清creatinine大於1.6 mg/dL的病人)(參見3. 用法及用量)。

須考量除estrogen缺乏、老化及使用glucocorticoid之外，會引起骨質疏鬆症的原因。

服用FOSAMAX PLUS前須先治療其低血鈣症(參見4. 禁忌)。若病人有其他疾病影響礦物質代謝(如維生素D缺乏)亦須給予有效地治療。病人有這些情況時，在以FOSAMAX

PLUS治療期間應該監控血清鈣及低血鈣症狀。

由於alendronate會增加骨礦物質，因此可能會發生輕度、無症狀的血清鈣濃度與血清磷酸鹽濃度降低。

Colecalciferol

患有不規則性過度製造calcitriol相關疾病(如：白血病、淋巴瘤、肉狀瘤)之病人，維生素D₃可能會增加其高血鈣症及/或高尿鈣症的量，應監測這些病人的尿鈣及血清鈣。吸收不良之病人可能無法正常地吸收維生素D₃。

藥物交互作用(參見7. 交互作用)

Alendronate Sodium

雌激素/荷爾蒙補充療法(HRT)

有兩項為期1年或2年的臨床研究曾針對患有停經後骨質疏鬆症的婦女評估合併使用HRT(雌激素±黃體素)和FOSAMAX進行治療的結果。這些研究顯示，併用這兩種藥物治療時的安全性與耐受性表現和分別使用時大致相當；不過，併用這兩種藥物治療時，骨更換率受到抑制的程度(針對礦化表面進行評估的結果)要明顯高於分別使用時的總和。目前尚未研究過將FOSAMAX與HRT併用對骨折發生率的長期影響(參見8.2 臨床試驗經驗中的與雌激素/荷爾蒙補充療法併用)。

鈣補充劑/制酸劑

鈣補充劑、制酸劑、以及某些口服藥物可能會干擾alendronate的吸收。因此，病人服用FOSAMAX PLUS之後，應等候至少半小時再使用其它的口服藥物。

Aspirin

臨床研究顯示，在同時使用每日劑量超過10毫克之FOSAMAX與含aspirin之產品進行治療的病人中，上胃腸道不良事件的發生率有升高的現象。

非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)

FOSAMAX PLUS或可應用於正在使用NSAIDs治療的病人。一項大部份受試病人都同時使用NSAIDs的3年對照性臨床研究(n=2,027)顯示，在使用每日5或10毫克之FOSAMAX治療的病人中，上胃腸道不良事件的發生率和使用安慰劑的病人大致相當。不過，由於使用NSAID會伴隨發生胃腸道刺激作用，因此，和FOSAMAX PLUS合併使用時應謹慎。

Cholecalciferol

會減弱維生素D之吸收的藥物：

Olestra、礦物油、orlistat、及膽酸結合劑(e.g., cholestyramine, colestipol)可能會減弱維生素D的吸收。應考慮增加維生素D補充(參見7. 交互作用)。

會增加維生素D之分解的藥物：

抗癲癇藥物、cimetidine與thiazides類藥物可能會增進維生素D的分解作用。應考慮增加維生素D補充(參見7. 交互作用)。

5.3 操作機械能力

目前未曾對駕駛和操作機械能力的影響進行研究。然而，FOSAMAX PLUS部分已通報的不良反應可能會影響某些病人駕駛或操作機械的能力。個別病人對 FOSAMAX PLUS的反應可能有所不同(參見8. 副作用/不良反應)。

5.4 實驗室檢測

雙盲、多中心、對照性的研究顯示，在使用FOSAMAX治療的病人中，出現無症狀、輕微且短暫之血清鈣濃度降低與血清磷酸鹽濃度降低現象的發生率分別約為18%與10%，在使用安慰劑治療的病人中分別約為12%與3%。不過，在血清鈣濃度降低至<8.0 mg/dL (2.0 mM)以及血清磷酸鹽濃度降低至<2.0 mg/dL (0.65 mM)的發生率方面，兩個治療組的表現大致相當。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

FOSAMAX PLUS尚未對懷孕婦女進行研究，故不應給予服用。

6.2 哺乳

FOSAMAX PLUS尚未對授乳婦女進行研究，故不應給予服用。

6.4 小兒

FOSAMAX PLUS尚未對孩童進行研究，故不應給予服用。

6.5 老年人

根據臨床研究顯示，在服用FOSAMAX PLUS的有效性或安全性方面，並無與年齡相關之差異。

7 交互作用

藥物交互作用(參見5.1 警語/注意事項中的藥物交互作用)

Alendronate Sodium

靜脈注射ranitidine已證實會使口服之alendronate的生體可用率增為兩倍。這種生體可用率升高現象的臨床意義，以及口服投予H₂拮抗劑是否也會引發類似的升高現象，目前仍然不明。在健康受試者中，口服prednisone(連續5天，一天三次，每次20毫克)並不會使alendronate的口服生體可用率出現具臨床意義的變化(平均升高程度為20至44%)。

含鈣和其它多價陽離子的產品可能會干擾alendronate的吸收。

Colecalciferol

Olestra、礦物油、orlistat和膽酸結合劑(如cholestyramine、colestipol)可能會減弱維生素D的吸收作用。抗癲癇藥物、cimetidine與thiazides類藥物可能會增進維生素D的分解作用。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

參見8.2臨床試驗經驗及8.3上市後經驗。

8.2 臨床試驗經驗

臨床研究

因為臨床試驗的執行條件各有不同，一個藥物在臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不能直接跟臨床試驗中的另一個藥物不良反應發生率相比較，且無法反映在實際上觀察到的發生率。

FOSAMAX

在最長達五年的臨床研究中，和FOSAMAX有關的不良經驗大多屬於輕微的反應，且通常並不須停止治療。

在臨床研究中，研究人員曾針對近8,000名的停經後婦女評估過FOSAMAX的安全性。

停經後的婦女

每日投與FOSAMAX一次

兩項設計完全相同的三年、採安慰劑為對照組的雙盲、多中心研究(美國研究與跨國研究，人數994名)顯示，在196位使用FOSAMAX 10 mg/day治療的病人中，因發生任何不良經驗而停止治療的比例為4.1%，在397位使用安慰劑治療的病人中則為6%。骨折干預試驗(n=6,459)顯示，在3,236位使用FOSAMAX 5 mg/day治療2年再使用10 mg/day另外治療1年或2年的病人中，因發生任何臨床不良經驗而停止治療的比例為9.1%，在3,223位使用安慰劑治療的病人中則為10.1%。因發生上胃腸道不良經驗而停藥的病人比例為：FOSAMAX治療組3.2%；安慰劑組2.7%。這些受試對象有49-54%在基礎期時就有胃腸道疾患的病史，並有54-89%在研究期間曾使用非類固醇抗發炎藥或aspirin。在這些研究中，被研究人員認為可能、很可能或確定和藥物有關，且在FOSAMAX治療組或安慰劑組中之發生率≥1%的不良經驗如下表所列。

針對停經後婦女所進行的骨質疏鬆症治療研究 被研究人員認為可能、很可能或確定和藥物有關 且發生率≥1%的不良經驗				
	美國研究/跨國研究		骨折干預試驗	
	FOSAMAX* % (n=196)	安慰劑 % (n=397)	FOSAMAX** % (n=3236)	安慰劑 % (n=3223)
胃腸道				
腹痛	6.6	4.8	1.5	1.5
噁心	3.6	4.0	1.1	1.5
消化不良	3.6	3.5	1.1	1.2
便秘	3.1	1.8	0.0	0.2
腹瀉	3.1	1.8	0.6	0.3
脹氣	2.6	0.5	0.2	0.3
胃酸逆流	2.0	4.3	1.1	0.9
食道潰瘍	1.5	0.0	0.1	0.1
嘔吐	1.0	1.5	0.2	0.3
吞嚥困難	1.0	0.0	0.1	0.1
腹脹	1.0	0.8	0.0	0.0
胃炎	0.5	1.3	0.6	0.7
肌肉骨骼				

肌肉骨骼(骨骼、肌肉或關節)疼痛	4.1	2.5	0.4	0.3
肌肉痙攣	0.0	1.0	0.2	0.1
神經系統/ 精神疾患				
頭痛	2.6	1.5	0.2	0.2
暈眩	0.0	1.0	0.0	0.1
特殊感官				
味覺倒錯	0.5	1.0	0.1	0.0

* 使用10 mg/day治療3年

** 使用5 mg/day治療2年再使用10 mg/day另外治療1年或2年

曾有發生皮疹和紅斑的病例，但相當罕見。

有一位使用FOSAMAX (10 mg/day)治療的病人原先就有胃潰瘍及接受胃切除手術的病史，他在研究期間同時使用aspirin，結果發生手術吻合處潰瘍，並有輕微出血的現象，研究人員認為此現象和藥物有關。該名病人在停用aspirin與FOSAMAX之後即恢復正常。

美國研究與跨國研究顯示，401位使用5或20毫克FOSAMAX治療之病人中的不良經驗概況大致相當。在這些研究的2年延長治療期間(共治療4或5年)，296位持續使用5或10毫克FOSAMAX治療之病人中的不良經驗概況和3年安慰劑對照治療期間所見者大致相當。在延長治療期間使用FOSAMAX 10 mg/day治療的151位病人中，因發生任何臨床不良經驗而停止治療的病人比例和最初3年研究期間所見者相當。

每週投與FOSAMAX一次

一項為期一年的雙盲、多中心研究顯示，每週一次FOSAMAX 70毫克的整體安全性及耐受性概況和每日FOSAMAX 10毫克大致相當。被研究人員認為可能、很可能或確定和藥物有關，且在任一治療組中之發生率

≥1%的不良經驗如下表所列。

針對停經後婦女所進行的骨質疏鬆症治療研究 被研究人員認為可能、很可能或確定和藥物有關 且發生率≥1%的不良經驗		
	每週一次 FOSAMAX 70毫克 % (n=519)	每日FOSAMAX 10毫克 % (n=370)
胃腸道		
腹痛	3.7	3.0

消化不良	2.7	2.2
胃酸逆流	1.9	2.4
噁心	1.9	2.4
腹脹	1.0	1.4
便秘	0.8	1.6
脹氣	0.4	1.6
胃炎	0.2	1.1
胃潰瘍	0.0	1.1
<i>肌肉骨骼</i>		
肌肉骨骼(骨骼、肌肉、關節)疼痛	2.9	3.2
肌肉痙攣	0.2	1.1

男性

兩項針對男性所進行的安慰劑對照性、雙盲、多中心研究(一項為針對每日FOSAMAX 10毫克所進行的2年研究，另一項為針對每週一次FOSAMAX 70毫克所進行的1年研究)顯示，因發生任何臨床不良經驗而停止治療的病人比例分別為每日FOSAMAX 10毫克治療組2.7%與安慰劑組10.5%，以及每週一次FOSAMAX 70毫克治療組6.4%與安慰劑組8.6%。被研究人員認定為可能、很可能或確定和藥物有關，且在FOSAMAX治療組或安慰劑組中之發生率 $\geq 2\%$ 的不良經驗如下表所列。

針對男性所進行的骨質疏鬆症研究 被研究人員認定為可能、很可能或確定和藥物有關 且發生率 $\geq 2\%$ 的不良經驗				
	2年研究		1年研究	
	每日 FOSAMAX 10毫克 % (n=146)	安慰劑 % (n=95)	每週一次 FOSAMAX 70 毫克 % (n=109)	安慰劑 % (n=58)
<i>胃腸道</i>				
胃酸逆流	4.1	3.2	0.0	0.0
脹氣	4.1	1.1	0.0	0.0
胃食道逆流疾病	0.7	3.2	2.8	0.0

消化不良	3.4	0.0	2.8	1.7
腹瀉	1.4	1.1	2.8	0.0
腹痛	2.1	1.1	0.9	3.4
噁心	2.1	0.0	0.0	0.0

與雌激素/荷爾蒙補充療法併用

兩項針對停經後骨質疏鬆症婦女(合計853人)所進行的研究(為期一年及二年)顯示，在安全性和耐受性方面，併用FOSAMAX 10 mg/day與雌激素±黃體素治療(n=354)的表現和分別使用時相當。

FOSAMAX PLUS

一項針對患有骨質疏鬆症之停經後婦女(n=682)與男性病人(n=35)所進行的15週、雙盲、多中心研究顯示，每週一次FOSAMAX PLUS (alendronate 70毫克/vitamin D₃ 2800國際單位)的安全性表現和每週一次FOSAMAX 70毫克相當。一項針對619位婦女與33位男性病人所進行的24週、雙盲延長研究顯示，使用FOSAMAX PLUS (alendronate 70毫克/vitamin D₃ 2800國際單位)並額外補充2800國際單位維生素D₃的安全性和FOSAMAX PLUS (70毫克/2800國際單位)相似。

8.3 上市後經驗

下列不良反應曾見於alendronate的上市後使用報告：

全身性反應：過敏反應，包括蕁麻疹及較為罕見的血管水腫。使用FOSAMAX曾有伴隨發生肌痛、不適、以及較為罕見之發燒反應等暫時性症狀的報告，通常都是發生於剛開始治療的時候。曾有發生症狀性低血鈣的報告，但極為罕見，且通常都和容易引發這種反應的疾病有關。周邊水腫，但極為罕見。

胃腸道：噁心、嘔吐、食道炎、食道糜爛、食道潰瘍、較為罕見的食道狹窄或穿孔、以及口咽潰瘍；極為罕見，胃潰瘍或十二指腸潰瘍，有些病例相當嚴重且伴有併發症(參見5.1 警語/注意事項以及3. 用法及用量)。

曾有發生局部性顎骨壞死的報告；常會導致拔牙及(或)局部感染，且傷口通常不易癒合。(參見5.1 警語/注意事項中的牙科)。

骨骼肌肉：骨骼、關節及(或)肌肉疼痛，極為罕見的嚴重或失能(參見5.1 警語/注意事項)；關節腫脹；股骨幹和其他骨骼的低能量骨折(參見5.1 警語/注意事項)。

神經系統：頭暈、暈眩、味覺障礙。

皮膚：皮疹(偶爾併有光敏感性)、搔癢、禿髮、以及較為罕見的嚴重皮膚反應，包括Stevens-Johnson氏症候群和毒性表皮壞死性溶解症。

特殊感官：曾有發生葡萄膜炎、鞏膜炎或外鞏膜炎的報告，但極為罕見。曾有發生外耳道膽酯瘤(局部骨壞死)的報告，但極為罕見。

9 過量

Alendronate Sodium

在alendronate過量時的治療方面，目前尚無任何具體的相關資料可供參考。口服過量可能會導致低血鈣症、低磷酸鹽血症、以及上胃腸道不良事件，如胃部不適、胃灼熱、食道炎、胃炎或胃潰瘍。此時應給予病人牛奶或制酸劑，使之與alendronate結合。由於alendronate有食道刺激性，因此切勿催吐，並應讓病人保持直立狀態。

Colecalciferol

在會引發急性毒性的colecalfiferol劑量方面，目前的資料相當有限；不過，曾經間歇投予(一年一次或兩次)單劑高達600,000國際單位的ergocalciferol (維生素D₂)，結果並未發生任何毒性反應。維生素D中毒的徵兆與症狀包括高血鈣症、高鈣尿症、厭食、噁心、嘔吐、多尿、劇渴、虛弱、以及嗜睡。對疑似維生素D中毒的病人，應監視血清及尿液中的鈣濃度。標準療法包括限制飲食中的鈣攝取量、補充水份、並對發生嚴重高血鈣症的病人投予全身作用性的糖皮質激素。

利用洗腎移除維生素D並無任何助益。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

治療分類

FOSAMAX PLUS®含有alendronate sodium。

Alendronate Sodium

Alendronate sodium為 - bisphosphonate(雙磷酸鹽類)，是一種對蝕骨細胞所引起之骨再吸收作用有效的專一性抑制劑。Bisphosphonates是pyrophosphate之合成類似物，會與骨中hydroxyapatite(羶磷灰石)結合。

Colecalciferol

維生素D₃為 - secosterol，會於肝中轉變為25-hydroxyvitamin D₃，其再於腎中轉變為活性鈣代謝激素「1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol)」，副甲狀腺素(parathyroid hormone)及低磷酸血症(hypophosphatemia)皆會促進此轉換過程。1,25-dihydroxyvitamin D₃主要的作用是增加小腸對鈣及磷酸鹽吸收，也調節血清鈣、腎鈣、磷酸鹽排出量、骨形成及骨再吸收。

正常的骨骼形成作用需要維生素D₃輔助。當陽光曝曬量及飲食攝取量兩者皆缺乏時，易發生維生素D不足。維生素D不足關係著鈣負平衡、骨質流失及骨折風險增加。於嚴重的案例中，維生素D不足造成續發性副甲狀腺功能亢進、低磷酸血症、近側端肌肉無力及骨質軟化症，且進一步增加骨質疏鬆病人跌倒及骨折的風險。補充維生素D可降低這些風險及其後果。

10.2 藥效藥理特性

Alendronate Sodium

Alendronate是一種雙磷酸鹽類，在動物研究中，alendronate sodium傾向停留在骨頭再吸收的位置，特別是在蝕骨細胞裡面，會抑制蝕骨細胞的骨再吸收作用，但不會直接作用在骨形成上。由於在骨更換過程中同時進行骨再吸收及骨形成，這些重塑位置的骨頭形成速度超過骨頭再吸收速度，進而導致骨質的逐漸增加。在使用alendronate期間，正常骨骼將形成，而alendronate會被整合進骨基質的內部，而在骨基質內部的alendronate不具有藥理活性。利用發育中大鼠來比較alendronate sodium和etidronate對骨頭再吸收與礦化作用的相對抑制活性，結果顯示alendronate sodium可干擾骨頭礦化作用(導致骨軟化症)的最低劑量為抗再吸收劑量

的6000倍。Etidronate的相對應比率為1:1。這些資料推測給予治療劑量的alendronate sodium不太可能誘發骨軟化症。

Colecalciferol

維生素D₃是皮膚經由紫外線照射，將存在皮下的7-脫氫膽固醇 (7-dehydrocholesterol)光化學轉化成前維生素D₃ (previtamin D₃)而產生，接著藉由非酵素性異構化作用轉化維生素D₃。若沒有足夠陽光照射的情況下，維生素D₃則成為膳食中必需攝取的營養素。於皮膚產生及飲食攝取(吸收至乳糜微粒中)的維生素D₃會於肝中轉變為25-hydroxyvitamin D₃，其再於腎中轉變為活性鈣代謝酵素「1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol)」，副甲狀腺素(parathyroid hormone)及低磷酸血症(hypophosphatemia)皆會促進此轉換過程。1,25-dihydroxyvitamin D₃主要的作用是增加小腸對鈣及磷酸鹽吸收，也調節血清鈣、腎鈣、磷酸鹽排出量、骨形成及骨再吸收。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊。

11 藥物動力學特性

吸收

Alendronate Sodium

相較於靜脈給藥(IV)參考劑量，於整夜空腹後，在正常早餐前2小時給予alendronate，其劑量範圍從5至70毫克，女性之平均口服生體可用率為0.64%。而男性之口服生體可用率為0.6%，與女性數值相似。

FOSAMAX PLUS錠劑70毫克/2800國際單位、FOSAMAX PLUS錠劑70毫克/5600國際單位及FOSAMAX®錠70毫克中所含之alendronate具有相當的生體可用率。

無論於正常早餐前1小時或半小時服用alendronate，其生體可用率下降程度相似(大約40%)。由骨質疏鬆之臨床試驗中得知，FOSAMAX於每天食用第一份食物或飲料至少30分鐘之前服用，即有療效。

無論與正常早餐同時或2小時內服用alendronate，其生體可用率均很低。Alendronate與咖啡或柳橙汁一同併服時，生體可用率降低大約60%。

健康受試者口服prednisone(20毫克一天三次，為期五天)，造成alendronate之口服生體可用率臨床上平均增加範圍為20至44%。

Colecalciferol

在經過整夜空腹並於進食標準餐前2小時投予FOSAMAX PLUS之後，其維生素D₃(未經校正的內生性維生素D₃含量)的平均血清濃度時間曲線下面積(AUC_{0-120 hrs})為296.4 ng-hr/mL。維生素D₃的平均最高血清濃度(C_{max})為5.9 ng/mL，達最高血清濃度的平均時間(T_{max})為12小時。FOSAMAX PLUS 70毫克/2800國際單位、FOSAMAX PLUS錠劑70毫克/5600國際單位中所含之維生素D₃的生體可用率和以口服相同劑量維生素D₃錠劑之方式投予2800國際單位或5600國際單位維生素D₃時相當。

分佈

Alendronate Sodium

於大白鼠之動物試驗中顯示，靜脈投予1 mg/kg劑量後，alendronate短暫分佈於軟組織，然後快速地再分佈於骨組織中，或排泄於尿液中。於人體中，達穩定態之平均分佈體積(不包括骨

組織)，為至少28升。給予口服治療劑量後之血漿中藥物濃度過低(低於5 ng/mL)，以致於無法偵測分析。於人體血漿中之蛋白質結合率大約為78%。

Colecalciferol

伴隨著吸收作用，維生素D₃進入血液中，成為乳糜微粒的一部分。維生素D₃大多數快速地分佈於肝臟，進行代謝反應為25-hydroxyvitamin D₃(主要儲存形式)；少數分佈於脂肪及肌肉組織並以維生素D₃之形式儲存，之後釋放於循環中。循環中維生素D₃是與vitamin D-binding protein鍵結。

代謝

Alendronate Sodium

目前尚無資料顯示，alendronate於動物或人體中會被代謝。

Colecalciferol

維生素D₃於肝臟中經氫氧化作用被快速代謝為25-hydroxyvitamin D₃，接著於腎臟中被代謝為1,25-dihydroxyvitamin D₃，其為生物活性形式。進一步地氫氧化反應發生於進入排泄過程之前。另外，有少數維生素D₃於進入排泄過程之前進行醛糖酸脂化作用(glucuronidation)。

排泄

Alendronate Sodium

靜脈給予單一劑量[14C] alendronate之後，於72小時內大約有50%放射性被排除於尿液中，而於糞便中發現有少量或近於無之放射性。靜脈給予單一劑量10毫克後，alendronate之腎清除率為71 mL/min，全身清除率未超過200 mL/min。靜脈給予後6小時內之血漿濃度下降超過95%。評估人體中之末端半衰期(terminal half-life)超過10年，反應出alendronate由骨骼釋出。

Colecalciferol

當健康受試者給予放射性維生素D₃，48小時之後，其於尿液排出量之平均放射性為2.4%；4天之後於糞便之平均放射性為4.9%，這兩者中之排出放射性幾乎不包括原形藥之代謝物。口服單一劑量FOSAMAX PLUS(70毫克/2800國際單位)後，血中維生素D₃之平均半衰期大約為24小時。

特殊族群

兒童：在兒童和成人所觀察到alendronate的口服生體可用率相當，然而，不建議將FOSAMAX PLUS使用於兒童。

性別：在生體可用率及靜脈注射一劑alendronate後經尿液排出的劑量比率方面，男性和女性的表現大致相當。

老年人：

Alendronate Sodium

Alendronate在老年人體內的生體可用率與移行概況(尿液排泄)和較年輕的病人大致相當。因此並不須調整alendronate的劑量(參見3.1 用法用量)。

Colecalciferol

老年人對維生素D₃的飲食需求量會升高。

種族：目前尚未曾研究過種族所造成的藥物動力學差異。

腎功能不全：

Alendronate Sodium

臨床前的研究顯示，在腎衰竭的大鼠中，血漿、腎臟、脾臟和脛骨都會出現藥物含量升高的現象。在健康對照組中，未沉積於骨骼的藥物很快就會排入尿液。對年輕公鼠靜脈注射投予累計

35 mg/kg的劑量3週之後，並未發現骨吸收飽和的跡象。就腎功能不全的病人而言，雖然目前尚無相關的臨床資料，但很可能和動物研究的結果一樣，alendronate經由腎臟排除的作用也會降低。因此，腎功能不全的病人可能會出現alendronate在骨骼中之蓄積量略為偏高的現象。

對輕至中度腎功能不全(肌酸酐廓清率為35至60 mL/min)的病人，並不須調整劑量。

FOSAMAX PLUS並不建議用於腎功能不全狀況較為嚴重(肌酸酐廓清率<35 mL/min)的病人，因為目前仍缺乏對腎衰竭病人使用alendronate的經驗。

Colecalciferol

腎功能不全的病人形成活性1,25-dihydroxyvitamin D₃代謝物的能力會降低。

肝功能不全：

Alendronate Sodium

由於有證據顯示，alendronate在體內並不會代謝或經由膽汁排泄，因此並未曾針對肝功能不全的病人進行過任何研究。不須調整劑量。

Cholecalciferol

有吸收不良問題的病人可能會因膽汁生成不足而無法充分吸收維生素D₃。

12 臨床試驗資料

治療骨質疏鬆症

FOSAMAX PLUS的研究

已在一項針對717位患有骨質疏鬆症之停經後婦女及男性(血清25-hydroxyvitamin D的基礎值：平均為22.2 ng/mL [56 nmol/L]；範圍為9-90 ng/mL [22.5-225 nmol/L])所進行的15週、雙盲、跨國研究中證實FOSAMAX PLUS (alendronate 70毫克/維生素D₃ 2800國際單位)對維生素D狀態的影響。接受每週投予一次FOSAMAX PLUS (70毫克/2800國際單位) (n=350位女性，10位男性)或FOSAMAX (alendronate)70毫克(n=332位女性，25位男性)治療的病人禁止使用額外的維生素D補充劑。在血清25-hydroxyvitamin D ≥15 ng/mL (37.5 nmol/L)的病人比例方面，FOSAMAX PLUS (70毫克/2800國際單位)組要明顯高於單獨使用alendronate的治療組(分別為89%與68%)。在血清25-hydroxyvitamin D ≥9 ng/mL (22.5 nmol/L)的病人比例方面，FOSAMAX PLUS (70毫克/2800國際單位)組要明顯高於單獨使用alendronate的治療組(分別為99%與87%)。在平均血清鈣含量、磷酸鹽含量、或24小時尿中鈣含量方面，兩個治療組間皆無任何差異。

已在一項收錄652位患有骨質疏鬆症之停經後婦女及男性的24週延長研究中證實FOSAMAX PLUS (alendronate 70毫克/維生素D₃ 2800國際單位)合併每週一次額外加入2800國際單位維生素D₃(總量為5600國際單位)的療效。病人在維生素D₃ 2800國際單位組(n=305位女性，21位男性)接受FOSAMAX PLUS (70毫克/2800國際單位)治療，以及病人在維生素D₃ 5600國際單位組(n=314位女性，12位男性)接受FOSAMAX PLUS (alendronate 70毫克/維生素D₃ 2800國際單位)合併每週一次2800國際單位維生素D₃，且允許使用額外的維生素D補充劑。經過24週的治療之後，維生素D₃ 5600國際單位組中的平均血清25-hydroxyvitamin D含量(27.9 ng/mL [70 nmol/L])明顯高於維生素D₃ 2800國際單位組(25.6 ng/mL [64 nmol/L])。在血清25-hydroxyvitamin D ≥15 ng/mL (37.5 nmol/L)的病人比例方面，維生素D₃ 5600國際單位組要明顯高於維生素D₃ 2800國際單位組(分別為96.9%與94.4%)。經過24週的延長治療之後，在血清25-hydroxyvitamin D ≥9 ng/mL (22.5 nmol/L)的病人比例方面，維生素D₃ 5600國際單位組要明顯高於維生素D₃ 2800國際單位組(分別為100%與99.7%)。在平均血清鈣含量、磷酸鹽

含量、或24小時尿中鈣含量方面，兩個治療組間皆無任何差異。24週延長治療結束時，在出現高尿鈣現象的病人比例方面，兩個治療組間並無任何具統計意義的差異。

FOSAMAX的研究

停經後的婦女

對骨質密度的影響

已在四項為期二或三年的雙盲、安慰劑對照性臨床研究中證實，FOSAMAX 10毫克每日一次對患有骨質疏鬆症之停經後婦女的療效。其中包括兩項設計幾乎完全相同的大型、三年、多中心研究，一項是在美國進行的研究，另一項則是在15個不同國家中所進行的研究(跨國研究)，這兩項研究分別收錄478位與516位病人。下表所示為在各項研究的第三年時，接受每日FOSAMAX 10毫克治療之病人的腰椎、股骨頸及股骨轉子的骨質密度(BMD)和使用安慰劑治療之病人相比的平均增加程度。

停經後婦女骨質疏鬆症治療研究
第三年時FOSAMAX 10毫克/日組和安慰劑組相比的BMD增加程度

研 究	腰 椎 平均變化% (SE)	股骨頸 平均變化% (SE)	股骨轉子 平均變化% (SE)
美國研究	10.34 (0.51)	6.26 (0.70)	8.32 (0.72)
跨國研究	7.35 (0.43)	5.49 (0.72)	7.22 (0.89)
綜合分析	8.82 (0.43)	5.90 (0.50)	7.81 (0.56)

這兩項研究的綜合分析顯示，經過三年之後，使用安慰劑治療之病人中的腰椎、股骨頸及股骨轉子的BMD都有明顯降低的現象，降低的程度介於0.65%與1.16%之間。在各項研究中使用FOSAMAX 10毫克/日治療的病人，其中各檢測部位和基礎值相比及和安慰劑組相比都有極為明顯的增加現象。在這兩項研究中，全身BMD也有明顯增加的現象，這表示脊椎及髖骨骨質增加的現象並非以其它骨骼部位為代價的結果。BMD增加的現象在三個月後即明顯可見，並且在整個三年治療期間都呈現持續增加的現象。在這些研究的兩年延長研究期間，使用FOSAMAX 10毫克/日治療可使腰椎和股骨轉子的BMD持續增加(第3年與第5年間的絕對額外增加程度：腰椎，0.94%；股骨轉子，0.88%)。股骨頸、前臂及全身的BMD則維持不變。由此可見，FOSAMAX逆轉骨質疏鬆症的進展過程。不論年齡、種族、骨代謝轉換率基礎值、腎功能、以及是否與廣泛的常用藥物併用，FOSAMAX具有相似的療效。

研究人員亦曾針對使用FOSAMAX 10毫克/日治療一或兩年的停經後骨質疏鬆症病人評估停止治療的影響。在停藥之後，骨代謝轉換率會逐漸回復到治療前的程度，且BMD不會再繼續增加，但並未發現骨質加速流失的現象。這些數據顯示，使用FOSAMAX治療必須持之以恆，才能產生使骨質逐步增加的效果。

已在一項針對患有骨質疏鬆症之停經後婦女所進行的一年、雙盲、多中心研究中證實FOSAMAX一週一次70毫克(n=519)與FOSAMAX每日10毫克(n=370)的治療相等性。在70毫克一週一次治療組中，治療一年後的腰椎BMD和基礎值相比較的平均增加程度為5.1% (4.8, 5.4%; 95% CI)，在每日10毫克治療組中則為5.4% (5.0, 5.8%; 95% CI)。在其它骨骼部位的BMD增加程度方面，兩個治療組的表現也大致相當。這些數據驗證FOSAMAX一週一次70毫克在降低骨折發生率方面將可提供和每日一次療法相當之效果的期望(參見下文)。

對骨折發生率的影響

為評估FOSAMAX對脊椎骨折發生率的影響，研究人員將美國研究與跨國研究合併在一起，進行比較安慰劑組和FOSAMAX綜合劑量治療組(使用5或10毫克治療三年，或先使用20毫克治療

兩年，再使用5毫克治療一年)的分析。在使用FOSAMAX治療的病人中，發生一次(含)以上脊椎骨折的病人比例較使用安慰劑的病人降低的程度達到兼具統計意義與臨床意義的48% (分別為3.2%與6.2%)。另外也發現，脊椎骨折總發生次數的降低程度甚至更大(分別為每100位病人4.2次與11.3次)。此外，在發生任何脊椎骨折的病人中，使用FOSAMAX治療者的身高縮減程度較小(分別為5.9毫米與23.3毫米)，這是因為骨折的發生次數與嚴重度都降低的緣故。

骨折干預試驗(FIT)係由兩項停經後婦女研究所組成：針對在基礎期至少有一處脊椎(壓迫性)骨折之病人所進行的三年研究，以及針對骨質偏低但在基礎期無脊椎骨折現象之病人所進行的四年研究。

骨折干預試驗：三年研究(在基礎期至少有一處脊椎骨折的病人)

這項隨機、雙盲、以安慰劑進行對照、並收錄2027位病人的研究(FOSAMAX治療組，n=1022；安慰劑組，n=1005)顯示，使用FOSAMAX治療可使三年骨折發生率呈現兼具統計意義及臨床意義的降低現象，其結果如下表所示。在五項骨質疏鬆症治療研究(參見上文)的綜合分析中，髌骨和腕骨骨折的發生率也有比例相近的降低現象。

FOSAMAX在FIT的三年研究中對骨折發生率的影響 (在基礎期有脊椎骨折現象的病人)			
發生骨折的病人：	病人比例 (%)		骨折發生率 降低程度(%)
	FOSAMAX (n = 1022)	安慰劑 (n = 1005)	
脊椎骨折(依X光檢查結果進行診斷) [†]			
• ≥1次新發生脊椎骨折	7.9	15.0	47***
• ≥2次新發生脊椎骨折	0.5	4.9	90***
疼痛性(臨床)骨折			
• ≥1次疼痛性脊椎骨折	2.3	5.0	54**
• 任何疼痛性骨折	13.8	18.1	26**
• 髌骨骨折	1.1	2.2	51*
• 腕骨(前臂)骨折	2.2	4.1	48*

[†]脊椎骨折分析中的可評估人數：FOSAMAX組，n=984；安慰劑組，n=966

*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001

此外，在這群基礎期有脊椎骨折現象的病人中，使用FOSAMAX治療亦明顯降低因任何原因而住院治療的發生率(分別為25.0%與30.7%，降低20%)。此差異似乎和骨折發生率降低有關，至少是部份相關。

骨折干預試驗：四年研究(骨質偏低但在基礎期無脊椎骨折現象的病人)

這項隨機、雙盲、以安慰劑進行對照、並收錄4432位病人的研究(FOSAMAX治療組，n=2214；安慰劑組，n=2218)顯示，骨折發生率可因使用FOSAMAX而降低。這項研究的目的是為收錄患有骨質疏鬆症的婦女，即基礎股骨頸BMD較年輕成年女性的平均值低至少兩個標準偏差值的婦女。不過，由於股骨頸BMD的標準值後來又經過修訂，因此便有31%的病人未能符合這項收錄標準，這項研究也因而涵蓋了患有骨質疏鬆症及未患有骨質疏鬆症的婦女。骨質疏鬆症病人方面的研究結果如下表所示。

FOSAMAX在FIT的四年研究中對骨質疏鬆症 [†] 病人之骨折發生率的影響 (在基礎期無脊椎骨折現象的病人)			
病人比例 (%)			
	FOSAMAX (n=1545)	安慰劑 (n=1521)	骨折發生率 降低程度(%)
發生骨折的病人：			
≥ 1次疼痛性骨折	12.9	16.2	22**
≥1次脊椎骨折 ^{††}	2.5	4.8	48***
≥1次疼痛性脊椎骨折	1.0	1.6	41 ^{†††}
髌骨骨折	1.0	1.4	29 ^{†††}
腕骨(前臂)骨折	3.9	3.8	None

[†]基礎股骨頸BMD較年輕成年女性的平均值低至少兩個標準偏差值

^{††}脊椎骨折分析中的可評估人數：FOSAMAX組，n=1426；安慰劑組，n=1428

^{†††}不具統計意義

p=0.01，*p<0.001

男性

在一項針對FOSAMAX每日一次10毫克所進行的兩年、雙盲、安慰劑對照性、多中心研究中，一共收錄241位31至87歲(平均63歲)的男性受試者。經過兩年之後，在接受FOSAMAX 10毫克/日治療的男性受試者中，BMD相對於安慰劑組的平均增加程度為：腰椎5.3%；股骨頸2.6%；股骨轉子3.1%；全身1.6%(所有p值皆≤0.001)。在一項針對FOSAMAX一週一次70毫克所進行的一年、雙盲、安慰劑對照性、多中心研究中，一共收錄167位38至91歲(平均66歲)的男性受試者。經過一年之後，下列部位的BMD相對於安慰劑組的平均增加程度都具有統計上的意義：腰椎2.8% (p≤0.001)；股骨頸1.9% (p=0.007)；股骨轉子2.0% (p≤0.001)；全身1.2% (p=0.018)。這些BMD的增加程度和每日一次10毫克研究中的第一年觀察結果大致相當。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

1-1000粒鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

30°C以下避光防潮儲存，使用之前請保存於原鋁箔中。

15 其他

S-WPC-OG0217A-T-012023

OG0217A-TWN-2023-RCN100002504

製造廠

Rovi Pharma Industrial Services S.A. VIA COMPLUTENSE 140, 28805 ALCALA DE HENARES, MADRID, SPAIN

Organon Heist bv Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgium

藥商

荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司 臺北市信義區松仁路97號4樓